

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-287781

⑤ Int.Cl.⁴

C 07 D 499/00
A 61 K 31/43
C 07 D 205/08
303/12
333/16
333/18
333/48

識別記号

ADZ

庁内整理番号

B-8413-4C

T-7242-4C

7252-4C

7822-4C

7822-4C

7822-4C

④ 公開 昭和63年(1988)11月24日

7822-4C 審査請求 未請求 請求項の数 7 (全 24 頁)

⑭ 発明の名称 ジアステレオマーの 5 R, 6 S-6-(1 R-ヒドロキシエチル)-2-(シス-1-オキソ-3-チオラニルチオ)-2-ペネム-3-カルボン酸類

⑮ 特 願 昭63-111717

⑯ 出 願 昭63(1988)5月10日

優先権主張 ⑰ 1987年5月11日 ⑱ 世界知的所有権機関(WO) ⑲ PCT/US87/01114

⑳ 発 明 者 ロバート・アルフレツ アメリカ合衆国コネチカット州レッドヤード・ドッグウッド・ボルクマン
ドレイン 135

㉑ 出 願 人 ファイザー・インコー アメリカ合衆国ニューヨーク州10017ニューヨーク・イーボレーテッド
ストフォーティセカンドストリート 235

㉒ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉

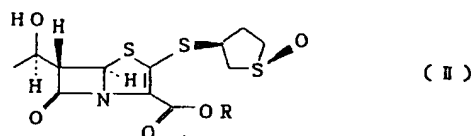
明 細 書

1 発明の名称

ジアステレオマーの 5 R, 6 S-6-(1 R-ヒドロキシエチル)-2-(シス-1-オキソ-3-チオラニルチオ)-2-ペネム-3-カルボン酸類

2 特許請求の範囲

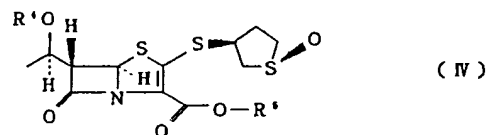
1、絶対立体化学式



式中、

R は水素または生理学的条件下に加水分解可能なエステルを形成する基である、
を有するペネムまたは、R が水素であるとき、その製薬学的に許容されうる陽イオンの塩。

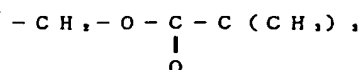
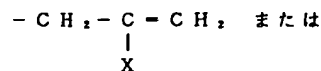
2、絶対立体化学式



式中、

R' は水素または普通のシリルヒドロキシ保護基であり、

R'' は水素、



であり、そして

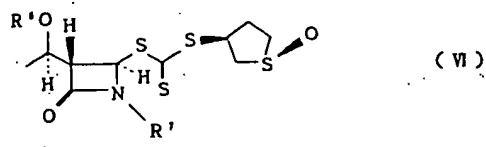
X は水素またはクロロであり、

ただし R' が水素であるとき、R'' は -CH₃

-CX-CH₃ である、

を有する化合物または、R が水素であるとき、その塩。

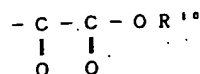
3、絶対立体化学式



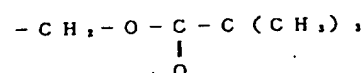
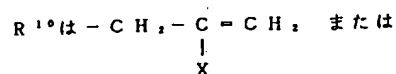
式中、

R' は普通のシリルヒドロキシ保護基であり、

R'' は水素または



であり、



であり、そして

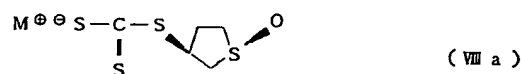
X は水素またはクロロである、

を有する化合物。

4、絶対立体化学式

-3-

6、絶対立体化学式

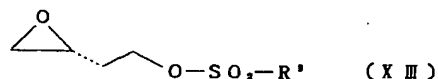


式中、

M^+ はアルカリ金属の陽イオンである、

の化合物を調製する方法であって、工程：

(a) 絶対立体化学式



式中、

R' は (C_1-C_3) アルキル、フェニルまたは

はp-トリルである、

のエポキシドを、反応に対して不活性の溶媒中で、アルカリ金属硫化物を作用させることによって転化して、絶対立体化学式



-5-



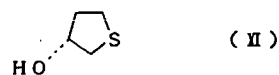
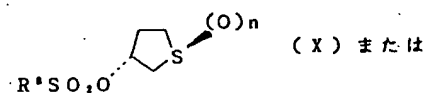
式中、

Y は CH_2CO 、 M^+ または M^+S-C-S

であり、そして M^+ はアルカリ金属の陽イオンである、

を有する化合物。

5、絶対立体化学式



式中、

R' は (C_1-C_3) アルキル、フェニルまたは

はp-トリルであり、そして n は0または1

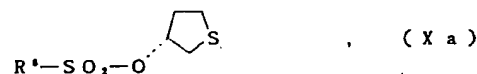
である、

を有する化合物。

-4-

の化合物を生成し、

(b) 式(X I)の化合物を反応に対して不活性の溶媒中で普通にスルホニル化して、絶対立体化学式



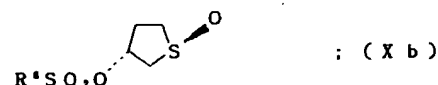
式中、

R' は (C_1-C_3) アルキル、フェニルまたは

はトリルである、

の化合物を生成し、

(c) 式(X a)の化合物を反応に対して不活性の溶媒中で普通に酸化して、絶対立体化学式



の化合物を生成し、

(d) 式(X b)の化合物中の $R'-SO_2-O$

を、反応に対して不活性の溶媒中において、アルカリ金属チオアセテートで普通に親核的

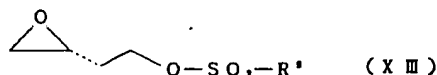
-6-



の化合物を生成し、そして

(e) 式(VIII b)の化合物を、反応に対して不活性の溶媒中で CS_2 およびアルカリ金属アルコキシドを作用させることによって、式(VIII a)の前記化合物を生成する、
を含んでなることを特徴とする前記方法。

7. 絶対立体化学式



式中、

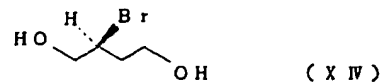
R^* は (C_1-C_3) アルキル、フェニルまたはp-トリルである、

の化合物を調製する改良された方法であって、工程：

-7-

3-カルボン酸類、すなわち、下の式(I)の2-(1S-オキソ-3R-チオラニルチオ)変種、および下の式(II)の2-(1R-オキソ-3S-チオラニルチオ)変種；およびそれらの製薬学的に許容されうる塩類および生体内で加水分解可能なエステル類；および前記ジアステレオマー類の調製において有用な中間体および方法に関する。

2種類の化合物のジアステレオマーの混合物である、抗バクテリア性5R,6S-6-(1R-ヒドロキシエチル)-2-(シス-1-オキソ-3-チオラニルチオ)-2-ペネム-3-カルボン酸類は、ハマナカ(Hamanaka)、米国特許第4,619,924号および欧州特許出願130,025号によって価値ある抗バクテリア性物質として早期に開示された。割当てられた構造の純粋な化合物は、分析法によって検出可能であるが、従来、入手不可能であった。混合ジアステレオマー中間体を使用し、それ以外は本発明において使用する方法に類似する、ラセミ体シス-3-(ア



の化合物を、反応に対して不活性な溶媒中で、 CS_2O_2 と反応させて、絶対立体化学式



の化合物を生成し、そして

(b) 式(XV)の化合物を、式



の塩化スルホニルと、第三アミンの存在下に反応に対して不活性の溶媒中で、反応させて、式(XIII)の前記化合物を生成する、

を含んでなることを特徴とする前記方法。

3 発明の詳細な説明

本発明は、ジアステレオマーの5R,6S-6-(1R-ヒドロキシエチル)-2-(シス-1-オキソ-3-チオラニルチオ)-2-ペネム-

-8-

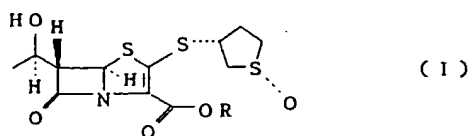
セチルチオ)チオラン1-オキシドから前記ジアステレオマー混合物の改良された方法の開示は、1987年5月27日に第223,397号で公開の予定のハマナカ(Hamanaka)らの欧州特許出願に見出されるであろう。

本発明の光学的に活性な前駆体に関すると、ブラウン(Brown)ら、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(J. Amer.

Chem. Soc.), vol. 108, 2049-2054(1986)は、2,3-ジヒドロチオフェンの非対称ホウ水素化によって、(S)-3-ヒドロキシチオラン[不注意に(R)-異性体として描かれているが、実際には下の(XI)の、本発明の(R)-3-ヒドロキシチオランのそれと反対の立体配置をもつ]の合成を報告した。ジョーンズ(Jones)ら、カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Can. J. Chem.), vol. 59, 1574-1579(1981)によるラセミ体の3-ヒドロキシチオランの部分的酵素的酸化は、(R)-異性体をわずかに過剰量

で含有する3-ヒドロキシチオランの回収を可能とした。(R)-(2-メタンスルホニルオキシエチル)オキシラン[下の式(XIII)、式中R¹=CH₃]および(S)-2-ブromo-1,4-ジ(メタンスルホニルオキシ)ブタン[下の式(Xa)、式中R¹=CH₃]の本発明の光学的に活性な前駆体は、既知の化合物である；両者はシバタ(Shibata)ら、ヘテロサイクルズ(Heterocycles)、vol. 24、1331-1346(1986)に従って調製可能である；前者は、また、ボウガ(Boger)ら、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.)、vol. 46、1208-1210(1981)に従って調製可能である。

絶対立体化学式



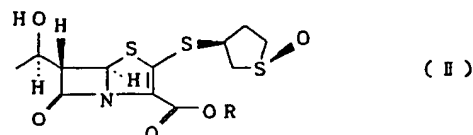
の5R,6S-6-(1R-ヒドロキシエチル)

-11-

において単離された化合物(I)および(II)の生体外研究に基づいて、両者はほぼ同一の固有の抗バクテリア活性を示す。しかしながら、それらのビバロイルオキシメチルエステルの形態において、式(II)の異性体は異性体(I)よりも経口的に良好に吸収される；そして、究極的に代謝の破壊のレベルが低下される結果、ナトリウム塩として非経口的にあるいはビバロイルオキシメチルエステルとして経口的に投与されるかどうかにかかわらず、異性体(II)は事実上異性体(I)の2倍の尿の回収を示す。これらの理由で、本発明の純粋なジアステレオマーは早期のジアステレオマー混合物より好ましく、そして式(II)の異性体は最も好ましい。

前記製薬学的に許容されうる陽イオンの塩類は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、N-メチルグルカミン(メグルミン)およびジエタノールアミンのそれらを包含するが、これらに限定されない。好ましい陽イオンの塩類は、カリウムおよびナトリウ

-2-(1S-オキソ-3R-チオラニルチオ)
-3-カルボンレート類、および絶対立体化学式



式中、

Rは水素または生理学的条件下に加水分解可能なエステルを形成する基である、

の5R,6S-6-(1R-ヒドロキシエチル)
-2-(1R-オキソ-3S-チオラニルチオ)
-3-カルボンレート類、のジアステレオマーのベネム化合物；およびRが水素であるとき、その製薬学的に許容されうる陽イオンの塩を調製する方法を、今回、われわれは発見した。

これらの化合物の各々およびそれらの中間前駆体は単一であるので、最終生成物の品質は、臨床的使用において重要な因子である、従来報告されたこれらの化合物のジアステレオマー混合物に関して、非常により良好に調節されている。本発明

-12-

μのそれらである。

生理学的条件下に加水分解可能なエステルについての説明は、「プロドラッグ(pro-drug)」としばしば呼ばれるエステルを包含する。このようなエステルは、現在、ペニシリン分野において、製薬学的に許容されうる塩類として、よく知られておりかつ普通である。このようなエステル類は一般に経口的吸収を増大するために使用されているが、いずれの場合においても、生体内で容易に加水分解して親の酸になる。より好ましいエステル形成基は、Rが

(5-メチル-1,3-ジオキソル-1-オン-4-イル)メチル、
1H-イソベンゾフラン-3-オン-1-イル、

ガンンマーブチロラクトン-4-イル、

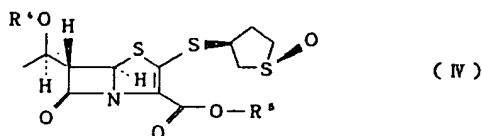
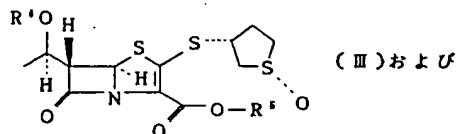
-CHR¹OCOR²、または

-CHR¹OCOOR²

であり、R¹が水素またはメチルであり、R²が(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)カル

ボキシアルキル、カルボキシシクロヘキシル
またはカルボキシフェニルであり、そして
 R^3 が (C_1-C_6) アルキルである、
ものである。最も好ましい基は、ピバロイルオキ
シメチルおよび1-(エトキシカルボニルオキシ)
エチルである。

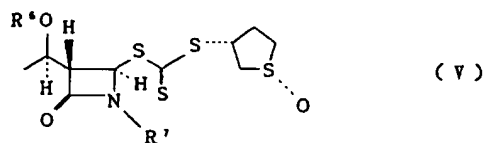
本発明は、また、次の絶対立体化学式の中
間化合物に関する：



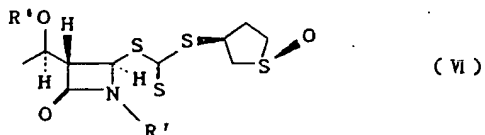
式中、

R^1 は水素または普通のシリルヒドロキシ保
護基、好ましくは1-ブチルジメチルシリル
であり、 R^2 が水素、 $-CH_2-CX=CH_2$

あり(ただし R^1 が水素であるとき、 R^2 は
 $-CH_2-CX=CH_2$ である)、そしてXは
水素またはクロロ、好ましくはクロロである、
の中間体化合物、または R^3 が水素であるとき、
その塩；

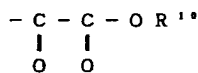


および



式中、

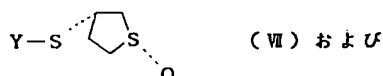
R^1 は前記普通のシリル保護基であり、そし
て R^2 は水素または



である、

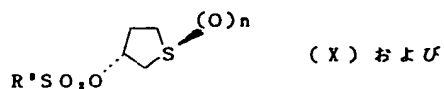
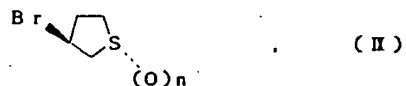
-15-

である、



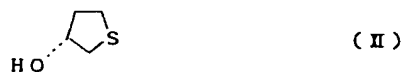
式中、

R^1 は $-CH_2-CX=CH_2$ または $-CH_2-$
 $-O-CO-C(CH_3)_2$ であり、Xは水素
またはクロロであり、Yは CH_3CO 、 M^+
または $M^+ \oplus S-CS-$ であり、そして M^+
はアルカリ金属の陽イオン、好ましくは、
 Na^+ である、および



-17-

-16-

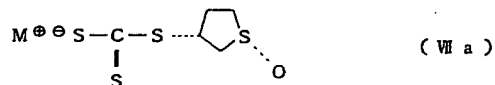


式中、

R^1 は (C_1-C_6) アルキル、フェニルまた
はトリル、好ましくはトリルであり、そして
nは0または1である。

本発明は、さらに、次の方法に関する：

(1) 絶対立体化学式



式中、

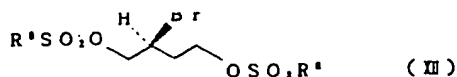
M^+ はアルカリ金属の陽イオン、好ましくは
 Na^+ である、

の化合物を調製する方法であって、工程：

(a) 絶対立体化学式

-585-

-18-



式中、

R^1 は (C_1-C_3) アルキル、フェニルまたはp-トリル(好ましくはメチル)である、
の化合物を、反応に対して不活性の溶媒中で、アルカリ金属硫化物で環化して、絶対立体化学式



の化合物を生成し、

(b) 式(IX a)の化合物を、反応に対して不活性の溶媒中で、実質的に1当量の酸化剤で、普通に酸化して、絶対立体化学式



の化合物を生成し、

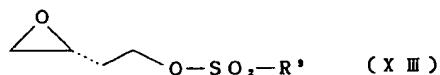
(c) 式(IX b)の化合物中のプロモを、

-19-

Na^+ である、

の化合物を調製する方法であって、工程：

(a) 絶対立体化学式



式中、

R^1 は (C_1-C_3) アルキル、フェニルまたはp-トリルである、

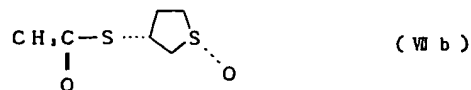
のエポキシドを、反応に対して不活性の溶媒中で、アルカリ金属硫化物を用いることによって転化して、絶対立体化学式



の化合物を生成し、

(b) 式(X I)の化合物を反応に対して不活性の溶媒中で普通にスルホニル化して、絶対立体化学式

反応に対して不活性の溶媒中で、アルカリ金属チオアセテートで普通に親核的に置換して、絶対立体化学式

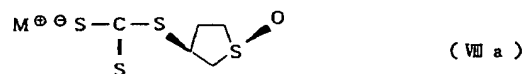


の化合物を生成し、そして

(d) 式(VII b)の化合物を、反応に対して不活性の溶媒中で CS_2 およびアルカリ金属 (C_1-C_3) アルコキシド、好ましくはナトリウムエトキシドを作用させることによって、式(VII a)の前記化合物を生成する、

を含んでなることを特徴とする前記方法；

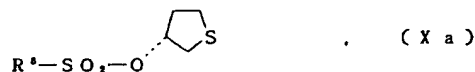
(2) 絶対立体化学式



式中、

M^+ はアルカリ金属の陽イオン、好ましくは

-20-

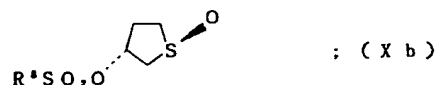


式中、

R^1 は (C_1-C_3) アルキル、フェニルまたはトリルである、

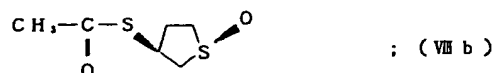
の化合物を生成し、

(c) 式(X a)の化合物を反応に対して不活性の溶媒中で普通に酸化して、絶対立体化学式



の化合物を生成し、

(d) 式(X b)の化合物中の $\text{R}^1-\text{SO}_2-\text{O}$ を、反応に対して不活性の溶媒中において、アルカリ金属チオアセテートで普通に親核的に置換して、絶対立体化学式

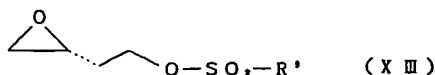


の化合物を生成し、そして

(e) 式(VIIIb)の化合物を、反応に対して不活性の溶媒中で CS_2 およびアルカリ金属アルコキシド、好ましくはナトリウムエトキシドを作用させることによって、式(VIIIa)の前記化合物を生成する、

を含んでなることを特徴とする前記方法；および

(3) 絶対立体化学式



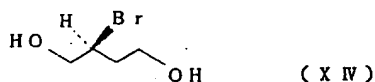
式中、

R' は($\text{C}_1 - \text{C}_3$)アルキル、フェニルまたは

はp-トリルである、

の化合物を調製する改良された方法であって、工程：

(a) 絶対立体化学式



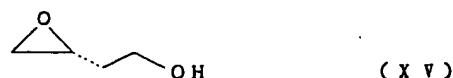
-23-

の既知の光学的に活性な化合物から、上の式(VII)および(VIII)の光学的に活性な前駆体を調製することである。

式(VIIa)の化合物を調製するために、式(XII)の化合物 [$\text{R}' = \text{メチル}$ であるとき既知； R' がメチル以外であるとき同様に調製される]を、まず、アルカリ金属の硫化物(適当には $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$)と反応させて、(S)-3-ブロモチオラン(IXa)を生成する。少なくとも1モル当量、通常わずかに過剰(例えば、5~10%)量の硫化物塩を、反応に対して不活性な溶媒、適当には水性溶媒、例えば、水性($\text{C}_1 - \text{C}_3$)アルカノール(例えば、水性メタノール)または水性アセトニトリルと一緒に使用する。温度は臨界的でなく、例えば、0~60℃は一般に満足すべきである。周囲温度、例えば、17~28℃はとくに便利であり、加熱および冷却のコストを回避するが、これより高い温度は反応を完結するために要する時間を短縮するという利点を有する。

の化合物を、反応に対して不活性な溶媒中で、

CS_2O_3 と反応させて、絶対立体化学式



の化合物を生成し、そして

(b) 式(XV)の化合物を、式



の塩化スルホニルと、第三アミンの存在下に反応に対して不活性の溶媒中で、反応させて、式(XIII)の前記化合物を90%より高い収率で生成物形成する、

を含んでなることを特徴とする前記方法。

ここで使用するとき、表現「反応に対して不活性な溶媒」は、所望生成物の収率に悪影響を及ぼす方法で、出発物質、反応成分、中間体または生成物を妨害しない溶媒を意味する。

本発明の個々のジアステレオマー化合物は、今や、容易に調製される。本発明の1つの重要な特徴は、それぞれ、式(XII)および(XIII)

-24-

次いで、中間体のプロモチオラン(IXa)は、実質的に1モル当量(通常、ジオキシドへ有意に酸化しないで、モノ酸化を完結するためにわずかに過剰量)の酸化剤を使用して、S-オキシド(IXb)に便利に酸化される。適当な酸化剤は、m-クロロ安息香酸およびカリウムペルオキシモノサルフェート [$\text{KHSO}_5 \cdot (\text{KHSO}_4) 1/2 \cdot (\text{K}_2\text{SO}_4) 1/2$]である。酸化は反応に対して不活性な溶媒中で実施し、 CH_2Cl_2 は過安息香酸のために、そしてアセトンはペルオキシモノサルフェートのためによく適する。温度は臨界的でなく、例えば、-10~40℃の温度は一般に満足すべきものである。試薬を低い温度、例えば、0~5℃において一緒にし、次いで上に規定したような周囲温度で反応を完結させることが便利である。

次いで、中間体のスルホキシド(IXb)をアルカリ金属チオアセテートと普通の親核的置換の条件下で反応させて、3R-(アセチルチオ)チオラン1S-オキシド(VIIb)を生成する。

アセテート塩は、この2分子反応を合理的な時間内に進行完結させるために、両者の反応成分の適当な濃度を可能とする、反応に対して不活性な溶媒中において使用する。この場合において、アセトンとはとくによく適した溶媒である。温度は臨界的でなく、例えば、30～100℃は一般に満足すべきものであり、溶媒のアセトンの還流温度は主として満足すべきものである。

最後に、アセチルチオラン(VIIIb)を、メルカプチド塩(VIII, Y=M[⊕])を経て、トリチオカーボネート塩(VIIIa)に転化する。中間体のメルカプチド塩は、一般に、アルカリ金属アルコキシドの作用により、通常反応に対して不活性な溶媒として対応するアルコール中で、通常低い温度、例えば、-15～+15℃、便利には0℃付近において、現場で生成され、ナトリウムエトキシド/エタノールおよびナトリウムイソプロパノール/イソプロパノールのすべてはこの目的に適する。メルカプチド塩は、いったん形成

-27-

リジンの存在下に、反応に対して不活性な溶媒、例えば、塩化メチレン中で、0～50℃の非臨界的温度、適当には上に定義したような周囲温度において、式(Xa)のアルカン-、ベンゼン-またはp-トルエン-スルホネートに転化する。次いで、化合物(Xa)をスルホキシド(Xb)に酸化し、スルホネート基をチオアセテートで親核的に置換して式(VIIIb)の3S-(アセチルチオ)チオランIR-オキシドを生成し、メルカプチド(VIII, Y=M[⊕])に加水分解し、そして最後にCS₂と反応させてトリチオカーボネート(VIIIa)を生成し、すべての条件は(IXa)から(VIIIa)への対応する段階的転化について上に述べた通りである。

上の式(XIII)の前駆体(R)-(2-メタンスルホニルオキシエチル)オキシランについての本発明の改良された2工程の方法は、反応に対して不活性な溶媒(例えば、CH₂Cl₂)中においてCS₂を周囲温度において【上に引用したシバタらの還流する水性NaOHの代わりに】

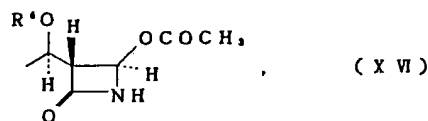
(通常過剰量、例えば、3～5モル当量)の二硫化炭素と、通常なお低い反応、例えば、-40～0℃において反応させて、所望の式(VIIIa)の3R-(チオ(チオカルボニル)チオ)チオランIS-オキシドを生成する。後者は、便利な方法によって単離されるか、あるいは次の方法の工程において現場で使用される。

式(XIIIa)の化合物を調製するために、式(XIII)のエポキシド[R^{*}=メチルであるとき既知である；いずれの場合においても、ここで開示する改良された方法に従って調製される]を、まず、アルカリ金属サルファイドと、式(XII)から(IXa)への転化について前述した条件下に、反応させて、この場合において式(XI)の(R)-3-ヒドロキシチオランを生成する。後者は、便利な条件下に、例えば、実質的に1モル当量の対応するスルホニルクロライド、R^{*}SO₂Clを使用して、少なくとも1モル当量の第三アミン、好ましくはp-ジメチルアミノピ

-28-

使用し、こうして、普通のスルホニル化後、より高い旋光度を有する前記(化合物(XIII))を生成する。

式(I)および(II)の上の化合物の合成に要求される第2前駆体は、式



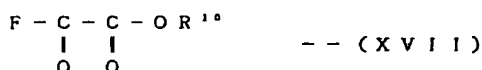
式中、

R^{*}は普通のシリル保護基(好ましくはジメチル-tert-ブチルシリル)である、

の3R,4R-4-アセトキシ-3-[1R-1-(シリル保護ヒドロキシ)エチル]-2-アゼチジノンであり、この化合物は6-アミノペニシラン酸から、例えば、レアンザ(Leanza)ら、テトラヘドロン(Tetrahedron)、vol. 39、2505-2513(1983)の方法によって、効率よく調製される。こうして、合成の次の段階において、アゼチジノン(XVI)は、それぞ

(VII a)との反応によって、式(V)または(VI)(式中R'は水素である)のジアステレオマー化合物に転化される。前記トリチオカーボネートを単離するか、あるいは単離しないで、反応成分を反応に対して不活性な溶媒、例えば、(C₁-C₃)アルカノール、例えば、イソプロパノール中で、便利にはトリチオカーボネートの調製に使用した溶媒と同一の溶媒中で、過剰の二硫化炭素(これは前の工程から現場にすでに存在することができる)の存在下に一緒にする。この反応は、一般に、低い温度、例えば、±20℃において、便利には氷浴の温度(0~5℃)において実施する。

次いで、式(V)または(VI)の化合物(式中、R'は水素である)を、式



式中、R¹は上に定義した通りである、
の酸フルオリドと反応させて、対応する化合物

-31-

最後かつ終りの工程において、シリル保護基を標準の方法によって、例えば、ジメチルヒープチルシリルの場合において、無水テトラヒドロフラン中において酢酸およびフッ化テトラブチルアンモニウムを作用させることによって、式(I)または(II)の化合物を、そのジパロイルオキシシメチルエステルの形態で、あるいはR'が水素でありかつR²が-CH₂-CX=CH₂であるとき式(III)または(IV)の形態で、生成する。

最後に、R²がアリルまたは2-クロロアリルであるとき、エステルを加水分解して、上の式(I)または(II)の所望のベネムを、酸またはその製薬学的に許容されうる陽イオンの塩の形態で生成する。一般に、無水の条件を使用して、ペーターラクトムの起こりうる劣化を回避する。好ましい条件は、1~1.1モル当量の親油性カルボン酸のアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム2-エチルヘキサノエート)を無水の反応に対して不活性な溶媒(例えば、塩化メチレンおよび/

R¹である)を生成する。この工程は反応に対して不活性な溶媒中で0℃~80℃において第三アミンの存在下に実施する。より低い温度、例えば、-30℃~-70℃は好ましい。好ましい反応に対して不活性な溶媒は塩化メチレンである。好ましい第三アミンはN,N-ジイソプロピルエチルアミンである。

合成の次の工程において、式(III)または(IV)のベネム化合物(式中R'はシリル保護基でありそしてR²はR¹に相当する)は、トリアルキルホスファイト(例えば、トリエチルホスファイト)を式(V)または(VI)の化合物(式中R'は-CO-CO-OR¹である)に作用させることによって生成する。この工程は、また、反応に対して不活性な溶媒(例えば、エタノール不含クロロホルム)中で実施する。温度は臨界的でないが、一般に周囲温度より上、例えば、40~80℃であり、クロロホルムが溶媒であるとき、還流温度は便利であろう。

-32-

または酢酸エチル)中で触媒量のトリフェニルホスフィンおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(例えば、約0.15モル当量の前者および約0.075モル当量の後者)の存在下に使用する。温度は臨界的ではないが、反応は便利には周囲温度において実施する。これらの試薬を使用すると、式(I)または(II)の化合物は通常最初にそのアルカリ金属(例えば、ナトリウム)塩の形態で単離される。必要に応じて、この塩は、単離の間または後に、標準の方法、例えば、この塩の水溶液の酸性化によって遊離酸に転化し、この遊離酸を水混和性有機溶媒中に抽出する。

本発明の他の製薬学的に許容されうる陽イオンの塩類は、また、標準の方法によって容易に調製される。例えば、当量の対応する陽イオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩またはアミンを前記カルボン酸と有機または水性の溶媒中で、好ましくは低い温度(例えば、0~5℃)において、激しく攪拌しながらかつ塩基をゆっくり添加しながら

ら、一緒にする。この塩は硫酸および／または非溶媒の添加によって単離される。

R が生体内で加水分解可能なエステルを喪失する式 (I) または (II) の化合物は、また、既知の方法に従って調製され、ペニシリン分野における当業者によって容易に同定される (例えば、米国特許第 3,951,954 号、米国特許第 4,234,579 号、米国特許第 4,287,181 号、米国特許第 4,342,693 号、米国特許第 4,452,796 号、米国特許第 4,342,693 号、米国特許第 4,348,264 号、米国特許第 4,416,891 号および米国特許第 4,457,924 号、参照)。本発明の場合において、好ましい前駆体は、R' がシリル保護基、好ましくはジメチル- α -ブチルシリルであり、そして R'' が水素である式 (III) または (IV) のヒドロキシ保護化合物または塩、好ましくはテトラブチルアンモニウム塩である。これらの前駆体は、前述の特別の方法によって、対応するアリルエステルまたは 2-クロロアリルエステルを選択的に

加水分解することによって得られる。生ずるアルカリ金属塩は、好ましくは、テトラブチルアンモニウム塩に転化した後、エステル形成試薬、例えば、クロロメチルピバレートまたは 1-クロロエチルエチルカーボネートと反応させる。エステル形成の好ましい方法は後に例示する。次いで、中間化合物中のシリル保護基を除去して、R が生体内で加水分解可能なエステルを形成する基である式 (I) または (II) の所望の化合物を生成する。

要求する酸ブッ化物 (XVII) は、対応する酸塩化物から、この目的に前に使用した試薬、無水フッ化セシウム (通常周囲温度またはその付近において、試薬は最初に低い温度、例えば、0 ~ -30℃において一緒にする)、またはカリウムフルオロスルフィネート (FSO₃K、通常より高い温度、例えば、45 ~ 85℃において) を使用して調製する。R' がピバロイルオキシメチルであるとき、後者の試薬および条件は好ましい。

本発明の方法に要求される他の出発物質に関す

-35-

ると、3R,4R-4-アセトキシ-3-[1R-1-(シリルオキシ)エチル]-2-アゼチジノン類は上に引用したレアンザ (Leanza) らの方法に従って容易に入手可能である；アリルオキシクロライドはアフォンソ (Afonso) ら、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサィエティ (J. Amer. Chem. Soc.), vol. 104, 6138-6139 (1982) の方法に従って入手可能である；2-クロロアリルオキシクロライドおよびオキシアリルクロライドは後に詳述する方法に従って得られる；そしてピバロイルオキシメチルオキサロクロライドは、また後述するように、1系列の工程によって、シュウ酸のベンジル半エステルおよびクロロメチルピバレートから調製される。

式 (I) および (II) の純粋なジアステレオマーの抗バクテリア性化合物は、物上に引用したハマナカ (Hamanaka)、米国特許第 4,619,924 号 (ここに引用によって加える) 中に詳述されている方法に従って、試験し、配合しそして

-36-

使用される。その中に開示されているヒトの投与範囲内で、本発明の化合物 (I) および (II) のためにより好ましい投与範囲は、経口的および非経口的の両者について 10 ~ 80 mg/kg/日である。これらの数値は例示のみを目的とする。なぜなら、ある環境において、主治医はこれらの範囲外の投与を用いることが有益であることを発見することがあるからである。生体内で加水分解可能なエステル、とくにピバロイルオキシメチルエステルおよび 1-(エトキシカルボニルオキシ)エチルエステルは経口的使用に好ましく、これに対してナトリウム塩またはカリウム塩は非経口的使用にとくに好ましい。

以下の実施例は例示を目的とし、そして本発明の限定するものと解釈すべきではなく、本発明の多くの変更は本発明の範囲内および精神内で可能である。

実施例 1

(R)-3-ヒドロキシチオラン (XI)

乾燥フラスコ内で N₂ 下に、19.62 g

ホニルオキシエチル) オキシランを600 mlの
アセトンおよび100 mlの水中に溶解した。硫
化ナトリウム(18.67 g、0.239モル)を
添加し、そしてこの反応混合物を室温において
24時間撹拌した。2層を分離し、そして水性層
を塩化メチレン(3×15 ml)で抽出した。一
緒にした有機層を1Nの水酸化ナトリウムで洗浄
した。水性層を塩化メチレン(3×150 ml)
で抽出し、NaClで塩化し、そして追加の2×
100 mlのCH₂Cl₂で抽出した。すべての有機
層を一緒にし、50 mlの1NのNaOH、50
mlの飽和NaClで洗浄し、乾燥(MgSO₄)
し、そしてストリッピングして標題生成物が得ら
れた、11.05 g(90%の工程収量、S-2
-プロモ-1,4-ブタンジオールからの90%
の全体の収率)； $[\alpha]_D^{25} = +13.93^\circ$ (c
=1.4；CHCl₃)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ
(ppm)：1.70-1.90(1H、m、
CH)、2.00-2.18(2H、m、CH、

-39-

を塩化メチレン(3×50 ml)で抽出し、一
緒にした有機層をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)
し、そして蒸発乾固すると、34.73 gの
粗生成物が得られた。これをシリカゲルのパッ
ド[直径12.7 cm(5インチ)、深さ10.2
cm(4インチ)]を通してろ過し、1：5の酢
酸エチル：ヘキサンで、次いで酢酸エチル単独で
溶離した。生成物を含有する分画を一緒にし、
そして蒸発させると、21.52 g(79%)の
精製された生成物が得られた； $[\alpha]_D^{25} = +$
 16.76° (c=2.98、CHCl₃)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ
(ppm)：1.76-1.90
(1H、m、CH)、2.12-2.26(1H、
m、CH)、2.40(3H、s、CH₃)、
2.70-3.00(4H、m、CH₂S)、
5.13-5.16(1H、m、CHO)、
7.25(2H、d、CH)、7.74(2H、
d、CH)。

実施例 3

3R-(p-トルエンスルホニルオキシ)チオラ

ン、4.50-4.52(1H、m、CHO)。
対応するS-異性体について、ブラウン(Brown)
ら、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・
ソサイアティ(J. Amer. Chem. Soc.)、
vol. 108、2049(1989)は、
 $[\alpha]_D^{25} = -14.5$ (c=1、CHCl₃)
を報告した。

実施例 2

(R)-3-(p-トルエンスルホニルオキシ)
チオラン(Xa、R¹=p-トリル)

火炎乾燥したフラスコ内で窒素下に、11.3
g(0.106モル)の(R)-3-ヒドロキシ
チオランを150 mlの乾燥塩化メチレン中に溶
解し、そして-5℃に冷却した。これに、
25.88 g(0.212モル)の4-ジメチルピ
リジンおよび20.19 g(0.106モル)のp
-トルエンスルホニルクロライドを添加し、そし
てこの混合物を室温で60時間撹拌した。次いで、
それを1Nの塩酸(25 ml)で洗浄し、洗浄液

-40-

ン1R-オキシド(Xb、R¹=トリル)

600 mlのアセトン中の46.30 g(0.17
9モル)の3R-(トルエンスルホニルオキシ)
チオランの溶液を、窒素下に、0℃に冷却した。
別のフラスコ内で、61.73 g(0.100モル)
のカリウムペルオキシモノサルフェート(2 K
HSO₅・KHSO₄・K₂SO₄)を500 mlの
蒸留水中で、透明になるまで、撹拌した。これを
前記アセトン溶液に0℃で添加し、そしてこの
混合物を室温に加温した。25分後、75 mlの
10%(w/v)の水性亜硫酸ナトリウムを添加
し、アセトンを蒸発させ、300 mlの酢酸エチ
ルを添加し、そして水性層を酢酸エチル(3×
100 ml)で抽出した。一緒にした抽出液を乾
燥(MgSO₄)し、そして濃縮乾固して48.
57 gの粗生成物を得た。後者をシリカゲルのク
ロマトグラフィーにより精製し、溶離剤として
10：10：1の酢酸エチル：CH₂Cl₂：CH₃
OHを使用すると、精製された標題生成物が得ら
れた。34/67 g(71%)； $[\alpha]_D^{25} = +$

4. 26° (c = 3.0, CHCl₃).

実施例 4

3S-(アセチルチオ)チラン1R-オキシド (V111b)

火炎乾燥したフラスコ内で窒素下に、31.6 g (0.1156 mol) の 3R-(p-トルエンスルホニルオキシ)チオラン1R-オキシドを 300 ml のアセトン中に溶解し、そして 19.81 g (0.1734 mol) のカリウムチオアセテートを添加した。この混合物を 3.5 時間還流させ、そして室温において一夜攪拌した。この混合物をろ過し、500 ml のアセトンですすぎかつ洗浄し、ろ液および洗浄液を真空蒸発させると、23.9 g の所望の生成物が油として得られた。この油を 120 mm × 25 cm のシリカゲルのカラムのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、19:1 の酢酸エチル:メタノールで溶離して 125 ml の分画を集めた。分画 42~64 を一緒にし、ストリッピングすると、精製された標題生成物が油として得られ、この油は放置すると結

-43-

し、15℃に保持し、そして結晶化が完結するまで攪拌した。この混合物をろ過し、冷テトラヒドロフランで洗浄し、次いでエチルエーテルで洗浄した。得られる結晶窒素下に空気乾燥すると、2.10 g の標題生成物が得られ、これは 0.5 mol 当量のテトラヒドロフランで溶媒和されていた。さらに 592 mg を母液を再処理することによって回収した；融点 120-121℃ (分解)、155-156℃で黒色化； $[\alpha]_D^{25} = -83.41^\circ$ (c = 0.05, 水中)。

実施例 6

3S,4R-3-[1R-1-(ジメチル- ϵ - ブチルシリルオキシ)エチル]-4-[1R-オ キソ-3S-チオラニルチオ(チオカルボニル) チオ]-2-アゼチジノン(VI, R'=H, R =Me, tBuSi)

火炎乾燥したフラスコ内で窒素下に、20 ml のイソプロパルアルコール中の 3R,4R-4-アセトキシ-3-[1R-1-(ジメチル- ϵ -ブチルシリルオキシ)エチル]-2-アゼチジノン

晶化した、16.46 g (80%)；融点 51-52℃； $[\alpha]_D^{25} = -83.41^\circ$ (c = 0.86, CHCl₃)。

分析：C₂₈H₄₀S₂O₄

計算値：C, 40.4；H, 5.6%。

実測値：C, 40.15；H, 5.53%。

実施例 5

ナトリウム3S-(チオ(チオカルボニル)チオ) チラン1R-オキシド(V111a, M⁺=N⁺)

火炎乾燥したフラスコ内で窒素下に、6 ml のエタノール中の 1.78 g (10 ミリモル) の 3S-(アセチルチオ)チオアン1R-オキシドの溶液を -5℃に冷却した。ナトリウムエトキシド(エタノール中 21 重量%、3.73 ml、10 ミリモル)を添加し、この混合物を -5℃で 30 分間攪拌し、次いで -20℃に冷却し、3.0 ml (50 ミリモル) の二硫化炭素を添加し、そして攪拌を 30 分間続けた。これに 75 ml の無水テトラヒドロフランを添加した。生ずる混合物を数分間攪拌し、標題化合物の種結晶を添加し、冷却

-44-

[1.78 g, 6.5 ミリモル；レアンザ (Leanza) ら、テトラヘドロン (Tetrahedron), vol. 39, 2505-2513 (1983)] の溶液および CH₂Cl₂ (0.15 ml, 2.5 ミリモル) を一緒にし、そして 3℃に冷却した。前の実施例の生成物 (1.36 g, 5 ミリモル) を、3℃を維持しながら、少しずつ添加した。3℃において 0.5 時間後、この反応を 40 ml の飽和塩化アンモニウム溶液で急冷し、次いで 50 ml の酢酸エチルを添加した。有機層を分離し、そして水性層をさらに 2 × 25 ml の酢酸エチルで抽出した。一緒にした酢酸エチル層を 2 × 20 ml の H₂O および 2 × 20 ml の 20% の CaCl₂ で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、そして真空濃縮すると、標題生成物が得られた、3.04 g。後者を約 2 ml のアセトン中に溶解し、イソプロピルエーテルを、固体の沈殿が開始するまで、滴々添加し、この混合物を 1 時間攪拌し、次いで 120 ml の石油エーテルを攪拌しながら急速に添加した。生ずる固体をろ過により集め、空気乾

燥し、次いで真空乾燥し、最後にシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、19:1の酢酸エチル:メタノールで溶離すると、1.35g(61%)の精製された標題生成物が得られた。4mlのアセトンから同一手順によって再結晶化すると、1.5gの生成物が得られた; $[\alpha]_D^{20} = +109.36^\circ$ ($c = 0.20$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (δ) (ppm) 3.00 MHz: 0.05 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.74 (s, 2H), 2.68 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.74 (q, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.52 (t, 1H), 5.61 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.20 (s, 1H)。

実施例 7

3S,4R-N-[(2-クロロアリルオキシ)オキサリル]-3-[1R-1-(ジメチル- α -ブチルシリルオキシ)エチル]-4-[1R-オキソ-3S-チオラニルチオ(チオカルボニル)

-47-

と、1.05gの標題生成物が黄色の泡として得られ、そのすべてを次の工程において直接使用した。

実施例 8

2-クロロアリル5R,6S-6-[1R-(ジメチル- α -ブチルシリルオキシ)エチル]-2-[1R-オキソ-3S-チオラニルチオ-2-ベネム-3-カルボキシレート(IV、 $R^1 = \text{Me}, t\text{BuSi}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CClCH}_2$)

凝縮器および緩衝化滴下漏斗を装備した火災乾燥した三首フラスコ内に N_2 雰囲気下に、前の実施例の生成物(1.05g、2ミリモル)および80mlのエタノール不含クロロホルムを供給した。この反応混合物をおだやかな還流まで加熱し、そして10mlのクロロホルム中のトリエチルホスファイト(0.74ml、48ミリモル)を10時間かけて滴々添加した。この反応混合物をさらに10時間おだやかな還流で加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、そして真空濃縮した。残留物を5mlの酢酸エチル中に溶解した。イソブ

チオ]-2-アゼチジノン(VI、 $R^1 = \text{Me}, t\text{BuSi}$, $R^2 = \text{COCOOCH}_2\text{CClCH}_2$)

滴下漏斗および低温温度計を装備した火災乾燥した三首フラスコ内に N_2 雰囲気下に、前の実施例の生成物(878mg、2ミリモル)および15mlの乾燥塩化メチレン(中性アルミナを通過させた)を供給した。この反応混合物を $-50 \sim -55^\circ\text{C}$ の内部温度に冷却し、そして N,N -ジイソプロピルエチルアミン(0.45ml、2.6ミリモル)を添加し、温度を 50°C より低く保持した。次いで2-クロロアリルオキシフルオリド(0.34ml、2.6ミリモル)を出来るだけ急速に添加し、再び温度を 50°C より低く保持し、そして反応混合物を $-50 \sim -55^\circ\text{C}$ においてさらに50分間攪拌した。この反応を15mlの H_2O で急冷し、 0°C に加熱し、そして20mlの新鮮な CH_2Cl_2 で希釈した。有機層を分離し、 $1 \times 15\text{ml}$ の H_2O 、 $1 \times 20\text{ml}$ の $\text{pH} 7$ の緩衝液および $1 \times 25\text{ml}$ の飽和 NaCl で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、真空濃縮する

-48-

ロピルエーテル(40ml)を攪拌しながら滴々添加し、その時結晶化が開始した。最後に、40mlの石油エーテルを滴々添加し、この混合物をろ過し、そして固体を乾燥すると、0.47g(44%)の生成物が得られた; 融点 $140 \sim 141^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -36.78^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3)。

実施例 9

2-クロロアリル5R,6S-6-[1R-ヒドロキシエチル]-2-[1R-オキソ-3S-チオラニルチオ-2-ベネム-3-カルボキシレート(IV、 $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CClCH}_2$)

温度計および2つの滴下漏斗を装備した火災乾燥した三首フラスコ内に N_2 雰囲気下に、前の実施例の生成物(0.25g、0.46ミリモル)および0.5mlの乾燥テトラヒドロフランを供給した。この攪拌した反応混合物に氷酢酸(0.26ml、4.6ミリモル)を添加し、次いでテトラヒドロフラン中のテトラブチルアオンモニウムフルオリド(1モル、1.38ml)を添加した。生

りの溶液を室温で10時間放置し、150 mlの酢酸エチルおよび4 mlの水で希釈し、酢酸カリウムでpH 6.4に調節し、層を分離し、そして有機層を3×3 mlの水で洗浄した。後者を一緒にし、そして3×3 mlのCH₂Cl₂で逆洗浄した。一緒にした有機層（酢酸エチルおよびCH₂Cl₂）をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮すると、粗製生成物が得られた、0.46 g。これを25 mlの酢酸エチル中に取り、そして3×6 mlのH₂Oで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、そしてストリッピングし、そして精製した標題生成物が得られる、88 mg；融点177-178℃；[α]_D²⁰ = +45.28°（c = 0.20、ジメチルスルホキシド中）。

実施例10

ナトリウム 5R,6S-6-(1R-ヒドロキシエチル)-2-(1R-オキソ-3S-チオラニルチオ)-2-ベネム-3-カルボキシレート (II, R = Na)

アルミニウム箔中に包装した火炎乾燥したフラ

-51-

実施例11

5R,6S-6-(1R-ヒドロキシエチル)-2-(1R-オキソ-3S-チオラニルチオ)-2-ベネム-3-カルボン酸 (II, R = H)

前の実施例のナトリウム塩（2.63 g）を8 mlのH₂O中に溶解し、そして0～5℃に冷却した。pHを1NのHClで2.45に調節し、その時生成物は結晶化し始めた。この混合物を0～5℃で45分間攪拌し、ろ過し、少量のH₂Oで洗浄し、そして乾燥すると、2.16 gの標題生成物が白色固体として得られた；融点135℃（分解）；[α]_D²⁰ = +366.01°（c = 1、ジメチルスルホキシド中）。

実施例12

無菌のナトリウム 5R,6S-6-(1R-ヒドロキシエチル)-2-(1R-オキソ-3S-チオラニルチオ)-2-ベネム-3-カルボキシレート (II, R = Na)

前の実施例の生成物（1.95 g）を60 mlのH₂O中に懸濁させ、そして0～5℃に冷却した。

その中にNa₂CO₃を1.15 g添加し、150 mlの酢酸エチル中の前の実施例の生成物（3.60 g、8.5ミリモル）を供給し、次いでトリフェニルホスフィン（0.72 g、酢酸エチル中1.39モル、9.34ミリモル）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.72 g、0.62ミリモル）を供給した。この反応混合物を室温で50分間攪拌し、追加の72 mgのトリフェニルホスフィンおよびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムの各々を添加し、この反応混合物を室温でさらに20分間攪拌した。HPLCの純度の酢酸エチル（150 ml）を反応混合物に15分間にわたって添加した。この反応混合物を攪拌し、そして固体を空気乾燥すると、粗生成物が得られた、4.07 g。後者を45 mlの酢酸エチルとともに45分間スラリー化し、ろ過し、そして乾燥すると、3.96 gのなお粗生成物が得られた。後者を70 mlの水中に取り、活性炭で処理し、ろ過し、そしてろ液を凍結乾燥すると、標題生成物が得られた、2.63 g。

-52-

その温度を維持しかつ微しく攪拌しながら、NaOH（4.2 mlの1N、次いで10.75 mlの0.1N）の滴々添加によってpHを2.98から6.00の一定に調節した。この溶液をミリボアろ過して無菌のフラスコ中に入れ、凍結乾燥して（必要に応じて、再分割した後凍結乾燥して、ゴム栓をした無菌のバイアル中に所望の投与量を得た）無菌の標題生成物を得た、1.926 g、これは、すでに再分割しない場合、所望の投与レベルでバイアル中に入れることができる。この精製された生成物は融点158℃（分解）を示す；[α]_D²⁰ = +81.31°（c = 0.1、H₂O中）。

非経口的投与のため、無菌のナトリウム塩を注射用の無菌の水中に溶解する。

実施例13

テトラブチルアンモニウム 5R,6S-6-[1R-(ジメチル-ヒ-ブチルシリルオキシ)エチル]-2-(1R-オキソ-3S-チオラニルチオ)-2-ベネム-3-カルボキシレート (IV,

-53-

-54-

$R' = \text{Me}_3\text{tBuSi}$, $R'' = \text{tBuA}$ 基

実施例 8 の生成物 (0.80 g, 1.5 ミリモル) を、実施例 10 に従って反応させて現場でナトリウム塩を形成する。この反応混合物を 35 ml の酢酸エチルおよび 4 ml のエーテルで希釈し、 3×10 ml の H_2O で洗浄し、有機層を 35 ml のヘキサンでさらに希釈し、最後に 3×20 ml の H_2O で洗浄した。6 つの水性層を一箇にし、次いでさらに 5 ml の H_2O 中のテトラブチルアンモニウム水素サルフェート (0.51 g, 1.5 ミリモル) および NaHCO_3 (0.25 g, 3 ミリモル) と一緒にする。15 分間攪拌しそして Na_2SO_4 で塩化した後、所望の生成物を CH_2Cl_2 (3×90 ml) 中に抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、活性炭で処理し、ろ過し、そして真空濃縮すると、標題生成物が得られた; ^1H NMR (CDCl_3) (δ) (ppm) 3.00 MHz: 0.05 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.99 (t, 12H), 1.28 (d, 3H), 1.30–1.50 (m, 8H), 1.50–1.70

–55–

(ppm) 3.00 MHz: 0.05 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 1.24 (d, 3H), 2.4–2.6 (m, 4H), 3.05–3.12 (m, 1H), 3.6–3.90 (m, 3H), 4.15–4.28 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.81 (q, 2H, $J_{AB} = 12.5$ Hz)。

実施例 15

ビバロイルオキシメチル 5R, 6S–6–(1R–ヒドロキシエチル)–2–(1R–オキソ–3S–チオラニルチオ)–2–ベネム–3–カルボキシレート (II, $R = \text{CH}_3\text{–O–CO–C}(\text{CH}_3)_2$)

実施例 9 の方法によって、前の生成物 (0.40 g, 0.69 ミリモル) をこの標題生成物に転化した。単離するため、反応混合物を 45 ml の酢酸エチルで希釈し、そして 4×9 ml の H_2O で洗浄した。水の洗浄液を一箇にし、 3×9 ml の酢酸エチルで逆洗浄した。すべての有機層を一箇にし、 2×9 ml の飽和 NaCl で洗浄し、乾燥

(m, 8H), 2.50–2.82 (m, 4H), 2.96–3.10 (m, 1H), 3.05–3.42 (t, 8H), 3.45–3.62 (m, 2H), 3.80–3.92 (m, 1H), 4.05–4.18 (m, 1H), 5.42 (s, 1H)。

実施例 14

ビバロイルオキシメチル 5R, 6S–6–(1R–(ジメチル–t–ブチルシリルオキシ)エチル)–2–(1R–オキソ–3S–チオラニルチオ)–2–ベネム–3–カルボキシレート (IV, $R' = \text{Me}_3\text{tBuSi}$, $R'' = \text{CH}_3\text{–O–CO–C}(\text{CH}_3)_2$)

火炎乾燥しガラス容器で窒素下に、前の生成物 (0.80 g, 1.13 ミリモル) を 11 ml のアセトン中に溶解した。クロロメチルビバレート (0.25 ml, 1.71 ミリモル) を室温で添加し、そしてこの混合物を室温において 16 時間攪拌し、次いで真空ストリッピングし、最後に高真空下にストリッピングすると、標題生成物が得られた、1.05 g; ^1H NMR (CDCl_3) (δ)

–56–

し、ろ過し、真空濃縮し、最後に高真空下に濃縮すると、粗生成物が得られた、0.28 g。後者をシリカゲルの $40 \text{ mm} \times 25 \text{ cm}$ のカラムのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、最初に 1:9 の酢酸エチル:テトラヒドロフランで溶離し (50 ml の分画 1–10)、次いで 50 ml の引続く分画についてテトラヒドロフランで溶離した。分画 18–44 を一箇にし、蒸発乾固し、残留物を 70 ml の酢酸エチルとともに攪拌し、そしてろ過すると、標題生成物が得られた、0.193 g; ^1H NMR (CDCl_3) (δ) (ppm) 3.00 MHz: 1.18 (s, 9H), 1.29 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 2.12 (bs, 1H), 2.6–2.9 (m, 4H), 3.1–3.2 (m, 1H), 3.6–3.90 (m, 3H), 4.20–4.32 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.76 (q, 2H, $J_{AB} = 12.5$ Hz)。

実施例 16

(S)–3–プロモチオラン (IXa)

1400 ml のメタノール中の 97.1 g (0.

(メタンスルホニルオキシ)ブタンの溶液に、500 mlの水中の98.23 g (0.41 モル)の硫化ナトリウム-水和物の溶液を19~26℃において1時間かけて添加した。この混合物を室温において80時間攪拌した。この反応混合物を6リットルの塩化メチレンで希釈し、有機層を分離し、2×1リットルのH₂O、1×1500 mlのブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして溶媒を蒸発すると、36.5~46.8 g (59~68%)の粗生成物が淡黄色油として得られた。後者を真空乾燥して、移動性の無色透明の液状生成物が得られた、沸点32℃ (0.4 mm)、26.0 g (全体で38%)。あるいは、粗生成物(3 g)を80 mm×15 cmのシリカゲルのカラムのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、9:1ヘキサン:酢酸エチルで溶離し、100 mlの分画を集めた。分画14および15を蒸発すると、精製された標題生成物が油として得られた、2.03 g (全体で39%) ; $[\alpha]_D =$

-59-

D.

実施例4の方法によって、前の実施例の生成物(24 g)を粗標題生成物に転化し、これを高真空下にポンピングすると結晶化した、26 g。後者を500 mm×24 cmのシリカゲルのカラムのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、49:1の酢酸エチル:メタノールで溶離し、125 mlの分画を集めた。分画50~90を一緒にし、そしてストリッピングすると、標題生成物が得られた、19.6 g (85%) ; 融点54-56℃ ; $[\alpha]_D = +85.73^\circ$ (c=1, CHCl₃, 中)。試料をイソプロピルエーテルから再結晶化した ; 融点57-59℃。

分析、C₁₄H₁₈O₂S₂ :

計算値 : C、40.42 ; H、5.65%。

実測値 : C、40.69 ; H、5.45%。

実施例19

3S,4R-3-[1R-1-(ジメチル-1-ブチルシリルオキシ)エチル]-4-1S-オキソ-3R-チオラニルチオ(チオカルボニルチオ)

実施例17

3S-プロモチオラン1-S-オキシド(IXb)

実施例3の方法によって、29.3 g (0.175 モル)の(S)-3-プロモチオランを転化して、標題生成物を白色固体として得た(88%)。必要に応じて、生成物(10.1 g)を90 mm×15 cmのシリカゲルのカラムのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチルで溶離して100 mlの分画を得た。分画36~64をストリッピングして4.73 gの精製された標題生成物を得た ; 融点68~70℃ ; $[\alpha]_D = -99.94^\circ$ (c=5, CHCl₃, 中)。

分析、C₁₄H₁₈OBrS :

計算値 : C、26.64 ; H、3.86 ; S、

17.52%。

実測値 : C、26.47 ; H、3.89 ; S、

17.71%。

実施例18

3R-(アセチルチオ)チオラン-1S-オキシ

-60-

-2-アゼチジノン(V, R¹=H, R²=Me, tBuSi)

ナトリウム金属(2.23 g, 0.097 モル)を340 mlの乾燥イソプロパノール中に懸濁させ、2.5時間還流させてナトリウムイソプロボキシドを生成させ、次いで室温に冷却した。しばらくして、火災乾燥したフラスコ内で窒素下に、前の実施例の生成物(18.1 g, 0.102 モル)を260 mlの乾燥イソプロパノール中に溶解し、そして0℃に冷却した。攪拌しながら、ナトリウムイソプロボキシド溶液を17分間添加し、0~2℃に維持した。0℃でさらに30分間攪拌した後、この混合物を-30℃に冷却し、そして50 mlのイソプロパノール中の二硫化炭素(23.3 g, 18.4 ml, 0.306 モル)を滴々添加した。生ずる黄色懸濁液を0℃に加温し、さらに10分間攪拌し、こうしてナトリウム3R-(チオ(チオカルボニル)チオ)チオラン1S-オキシドが生成した。

後者の懸濁液を3R,4R-4-アセトキシ-

オキシ)エチル]-2-アゼチジノン(32.1 g, 0.112モル)の溶液に、0~3℃を維持しながら、滴々添加した。0~2℃でさらに20分間攪拌した後、この反応混合物を900 mlの飽和NH₄Clおよび900 mlの酢酸エチル中に注ぎ、さらに2,250 mlの酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、順次に1×900 mlのH₂O、1×900 mlの20%のCaCl₂、1×900 mlのH₂O、1×900 mlの20%のCaCl₂および2×900 mlの飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下にストリップングすると、固体が得られ、これを1:1の酢酸エチル:ヘキサンの反復添加およびストリップングによって乾燥した。固体の残留物を300 mlのヘキサン中で再びどろどろにし、そして標題生成物をろ過によって回収した、37.0 g。後者を50~60 mlのアセトン中に溶解することによって2回結晶化し、攪拌しながら、500 mlのイソプロピルエーテルのゆっくりし

-63-

ロフルオリド(13.0 g, 78ミリモル)を、-60℃~-55℃に維持しながら、滴々添加した。次いで、この反応混合物を-50℃~-55℃において50分間において攪拌し、100 mlのH₂Oで急冷し、0℃に加温し、そしてさらに100 mlのH₂Oで希釈した。有機層を分離し、さらに2×200 mlのH₂O、2×200 mlのpH7の緩衝液および200 mlのブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、そして真空濃縮して標題生成物を得た、33.2 gの黄色泡。これを次の工程において直接使用した。

実施例 21

2-クロロアリル5R,6S-6-[1R-(ジメチル- ϵ -ブチルシリルオキシ)エチル]-2-(1S-オキソ-3R-チオラニルチオ)-2-ベネム-3-カルボキシレート(III, R⁴=Me, tBu Si, R⁵=CH₂CClCH₂)

実施例8の方法によって、前の実施例からの粗生成物の全バッチ(33.2 g, 0.060モル、推定)をこの標題生成物に転化し、酢酸エチル/

た標題生成物を得た、26.4 g; 融点90-94℃(分解); $[\alpha]_D^{25} = +315.05^\circ$ (c=1, CHCl₃中); $i_r(KBr) 1766\text{ cm}^{-1}$ 。

実施例 20

3S,4R-N-[(2-クロロアリルオキシ)オキサリル]-3-[1R-1-(ジメチル- ϵ -ブチルシリルオキシ)エチル]-4-1S-オキソ-3R-チオラニルチオ(チオカルボニルチオ)-2-アゼチジノン(V, R⁴=Me, tBu Si, R⁵=COCOCH₂CClCH₂)

滴下漏斗および低温温度計を装備した火炎乾燥した三首フラスコ内に窒素下に、前の実施例の生成物(26.4 g, 60ミリモル)および300 mlの乾燥塩化メチレン(中性アルミナに通過させた)を供給した。この反応混合物を-60℃の内部温度に冷却し、そしてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(13.6 ml, 78ミリモル)を注射器で添加し、次いで2-クロロアリルオキサ

-64-

ジイソプロピルエーテルから同様な方法において結晶化して11.3 gを得た。後者を200 mlのジイソプロピルエーテル中で再びどろどろにすることによってさらに精製して、9.8 gを得た; 融点122-125℃(分解); $i_r(KBr) 1784\text{ cm}^{-1}$; $[\alpha]_D^{25} = +158.13^\circ$ (c=1, CHCl₃中)。

実施例 22

2-クロロアリル5R,6S-6-(1R-ヒドロキシエチル)-2-(1S-オキソ-3R-チオラニルチオ)-2-ベネム-3-カルボキシレート(III, R⁴=H, R⁵=CH₂CClCH₂)

実施例9の方法によって、前の実施例からの生成物(6.0 g, 11.2ミリモル)を粗製の標題生成物に転化した。後者を6.0 mlの酢酸エチル中でスラリー化して、精製された標題生成物を白色固体として得た、4.0 g; 融点156-158℃(分解); $[\alpha]_D^{25} = +186.7^\circ$ (c=0.35, ジメチルスルホキシド中)。

実施例 23

5R,6S-6-(1R-ヒドロキシエチル)-
2-(1R-オキソ-3S-チオラニルチオ)-
2-ベネム-3-カルボン酸(1, R'=H)

実施例10の方法によって、前の実施例からの生成物(4.24g、10ミリモル)を粗製の標題生成物のナトリウム塩(4.56g)に転化し、これを50mlの酢酸エチル中で1時間スラリー化して、部分的に精製されたナトリウム塩を得た、4.36g。後者を実施例10に従って凍結乾燥させた。凍結乾燥したナトリウム塩の全パッチを11mlのH₂O中に再溶解し、0~5℃に冷却し、そしてpHを6.9から4.0に3NのHClでゆっくり低下させた。結晶化を引抜きによって誘発させ、次いでpHを2.5に低下させた。標題生成物をろ過により回収し、20mlのHPLC等級の酢酸エチル中で再びどろどろにした、2.6g；融点185-187℃(分解)； $[\alpha]_D^{20} = +128.67^\circ$ (c=1, ジメチルスルホキシド中)。

-67-

のテトラブチルアンモニウム水素サルフェート(0.76g、2.23ミリモル)およびNaHCO₃(0.375g、4.46ミリモル)の溶液を添加した。この溶液を20分間攪拌し、次いで3×140mlのCH₂Cl₂で抽出し、抽出液を一緒にし、Na₂SO₄で乾燥し、炭素で処理し、ろ過し、そしてストリッピングして、標題生成物を泡として得た、1.29g；pnmr(CDCI₃) (δ) (ppm) 3.00MHz：0.06(s、6H)、0.85(s、9H)、0.78(t、12H)、1.25(d、3H)、1.28-1.50(m、8H)、1.50-1.70(m、8H)、2.40-2.80(m、4H)、2.90-3.10(m、1H)、3.22-3.38(t、8H)、3.45-3.55(m、2H)、3.90-4.02(m、1H)、4.05-4.20(m、1H)、5.42(s、1H)。

実施例 25

ビパロイルオキシメチル5R,6S-6-[1R
-(ジメチル- ϵ -ブチルシリルオキシ)エチル]

無留のナトリウム塩を実施例12に従って調製した(2.2gの酸から2.3g)；融点120-123℃(ガス化)； $[\alpha]_D^{20} = +115.29^\circ$ (c=2.1, H₂O中)。

実施例 24

テトラブチルアンモニウム5R,6S-6-[1R
-(ジメチル- ϵ -ブチルシリルオキシ)エチル]-2-
(1R-オキソ-3S-チオラニルチオ)-2-
ベネム-3-カルボキシレート(111, R'=Me₂tBuSi, R''=TBA塩)

実施例10の方法によって、実施例21の生成物をナトリウム5R,6S-6-[1R-(ジメチル- ϵ -ブチルシリルオキシ)エチル]-2-(1R-オキソ-3S-チオラニルチオ)-2-ベネム-3-カルボキシレートにCH₂Cl₂中において転化した。この反応混合物を50mlの酢酸エチルで希釈し、10mlのエーテルおよび50mlのヘキサンで希釈し、次いで5×25mlのH₂Oで抽出して、ナトリウム塩の水溶液を得た。一緒にした水性抽出液に、10mlのH₂O中

-68-

-2-(1R-オキソ-3S-チオラニルチオ)
-2-ベネム-3-カルボキシレート(111, R'=Me₂tBuSi, R''=CH₂-O-CO-C(CH₃)₃)

実施例14の方法によって、前の実施例の生成物(1.29g、1.8ミリモル)を標題生成物に転化し、最初に褐色味油として単離し、これを50mm×25cmのシリカゲルのカラムのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、19：1の酢酸エチルで溶離して50mlの分画を得た。分画14~20を一緒にし、そしてストリッピングして標題生成物を固体として得た、0.64g；pnmr(CDCI₃) (δ) (ppm) 3.00MHz：0.08(s、6H)、0.88(s、9H)、6.22(s、9H)、1.25(d、3H)、2.6-2.85(m、4H)、3.08-3.20(m、1H)、3.60-3.78(m、2H)、3.90-4.00(m、1H)、4.2-4.3(m、1H)、5.65(s、1H)、5.86(q、2H、J_{AB}=12.5Hz)。

-69-

-70-

ビバロイルオキシメチル 5R,6S-6-(1R-ヒドロキシエチル)-2-(1R-オキソ-3S-チオラニルチオ)-2-ベネム-3-カルボキシレート (1, R=CH₃-O-CO-C(CH₃)₂)

実施例 9 の方法によって、前の実施例の生成物 (0.638 g, 1.104 ミリモル) を標題生成物に転化し、これを 50 mm×25 cm のシリカゲルのカラムのクロマトグラフィーにかけ、50 ml の分画を集めた。1:9 の酢酸エチル:テトラヒドロフランを分画 1~12 について溶離剤として使用し、分画 13~20 について純粋なテトラヒドロフランを使用した。後者の分画を一括にし、ストリッピングし、固体の残留物 (422 mg) を 15 ml の 2:1 の石油エーテル:酢酸エチル中で、次いで 22 ml の 10:1 の石油エーテル:酢酸エチル中で再びどろどろにして、精製された標題生成物を得た、0.314 g; 融点 162-164℃ (分解); $[\alpha]_D^{25} = +10.9$

-71-

この混合物を -20℃ の内部温度に冷却した。2-クロロアリルオキサロクロライド (183 g, 1.0 モル) を 30 分間かけて滴々添加し、この混合物を室温にゆっくり加温し、その温度で 16 時間攪拌し、そして副生物の塩化セシウムをろ過により回収し、アセトニトリルで洗浄した。ろ液および洗浄液を一括にし、ストリッピングし、そして残留物を低温で蒸留すると、129 g (77%) の所望生成物を得られた、沸点 62-64℃ / 22 mm。

IR (CHCl₃) cm^{-1} 1770, 1870。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 4.80 (s, 2H), 5.4-5.6 (m, 2H)。

調製 2

アリルオキサロフルオリド [アリルオキサリルフルオリド] CH₂=CHCH₂O(CO)COF

前の調製の手順によって、アリルオキサロクロライド (252.5 g, 1.70 モル) およびフッ化セシウム (284 g, 1.87 モル) を 2 回蒸

留 (C=O, 3, シグナルの相対強度は 1:2), pmr (CDCl₃) (δ) (ppm) 250 MHz: 1.20 (s, 9H), 1.34 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz), 2.12 (d, 1H), 2.6-2.9 (m, 4H), 3.06-3.22 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 2H), 3.85-3.98 (m, 1H), 4.2-4.35 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.86 (q, 2H, $J_{AB} = 12.5$ Hz)。

調製 1

2-クロロアリルオキサロフルオリド [(2-クロロアリルオキシ)オキサリルフルオリド] CH₂=CClCH₂O(CO)COF

火炎乾燥したガラス装置内に乾燥窒素下に、フッ化セシウム 167 g, 1.1 モル) を 1 リットルの一昔フラスコ中に入れ、そして高真空下に配置し、そして固体が自由流動性となるまで火炎で加熱し、次いで室温に冷却した。CaH₂ (183 ml) から蒸留したアセトニトリルを添加し、

-72-

留した標題生成物に転化した、融点 48-50℃ / 35 mm; 124-126℃ (大気圧)。¹H-NMR (CDCl₃) 250 MHz, δ : 4.76 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 5.28 (dd, 1H, $J = 1, 7$ Hz), 5.37 (dd, 1H, $J = 1, 17$ Hz), 5.90 (ddt, 1H, $J = 1, 11, 17$ Hz)。¹³C-NMR (CDCl₃) 63 MHz, δ : 68.5 (t), 120.4 (t), 129.7 (d), 146.3 (d, $J_{C-F} = 375$ Hz), 153.0 (d, $J_{C-C-F} = 87$ Hz)。IR (純粋) 1860 (C=O), 1770 (C=O), 1120 cm^{-1} 。

調製 3

2-クロロアリルオキサロクロライド [(2-クロロアリルオキシ)オキサリルクロライド]

オキサリルクロライド (130 ml, 1.49 モル) を乾燥した三昔フラスコに窒素下に入れ、そして 0℃ に冷却した。攪拌しながら、2-クロロアリルアルコール (138 g, 1.49 モル) を、

温度を0~2℃に維持しかつHClの激しい発生を抑制する方法で滴々添加し、次いで室温に加温し、16時間保持し、そして蒸留して標題生成物を得た、214g、沸点82-84℃/23mm。

調製4

ベンジルオキサロクロライド [(ベンジルオキシ)オキサリクロライド]

窒素下に、オキサリクロライド(262ml)を1リットルの無水エーテル中に溶解し、そして還流加熱し、その温度においてベンジルアルコール(207ml)を70分かけて添加した。さらに16時間還流加熱した後、エーテルをストリッピングし、そして残留物を減圧蒸留すると、372g(94%)の標題生成物を得られた、沸点/0.7mm 85℃。

調製5

シュウ酸、半ベンジルエステル

800mlのエーテル中の前の調製の標題生成物(180g、0.91モル)をアセトン-ドライアイス浴中で冷却した。この混合物を0℃に加

-75-

中和した(発泡)。別に、1.5リットルのH₂O中のテトラブチルアンモニウム水素サルフェートを、同様な量のNaHCO₃で注意して中和した。前者のスラリーを後者の溶液にゆっくり添加し、この混合物を20分間激しく攪拌し、水性層を分離し、そして500mlのCHCl₃で洗浄した。有機層を一緒にし、Na₂SO₄で乾燥し、そしてストリッピングするとテトラブチルアンモニウムベンジルオキサレートが得られた、478g。後者を400mlのアセトン中に取り。クロロメチルビバレート(118ml、0.82モル)を添加し、そしてこの混合物をN₂下に16時間周囲温度で攪拌した。アセトンをストリッピングし、1リットルの酢酸エチル中に取り、4×500mlのH₂Oおよび1×500mlのブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そしてストリッピングすると、標題生成物が油として得られた、201g: TLC R_f 0.60 (2:3の酢酸エチル:ヘキサン)。¹H-NMR(CDCl₃, 90MHz) δ(ppm): 1.21(s, 9

温しながら、水性NH₄OH(2モル、906ml、0.91モル)を少しずつ添加した。次いで、この混合物を室温に加温し、1時間攪拌し、そしてpHを9.5mlの2モルのNH₄OHで8.5に調節した。水性層を分離し、2×400mlのエーテルで抽出し、500mlの新鮮なエーテルで脂肪にし、10℃に冷却し、そしてpHを2モルのHClで1.5に調節した。層を分離し、水性層を2×400mlのエーテルで抽出し、3つの酸性有機層を一緒にし、500mlのブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そしてストリッピングすると、標題生成物が白色固体として得られた、163g。¹H-NMR(CDCl₃, δ(ppm)): 5.2(s, 1H)、6.95(s, 2H)、7.3(s, 5H)。

調製6

ベンジルビバロイルオキシメチルオキサレート

前の調製の生成物(163g、0.91モル)を1リットルのCHCl₃中に溶解し、そしてNaHCO₃(76.2g、0.91モル)で注意して

-76-

H)、5.2(s, 2H)、5.8(s, 2H)、7.3(s, 5H)。

調製7

シュウ酸、半ビバロイルオキシメチルエステル

前の調製の標題生成物(27.3g、0.093モル)および2.8gの10%のPd/Cを150mlの酢酸エチル中で一緒にし、そしてパール(Paar)水素化装置中で4×大気圧および周囲温度において1.5時間水素化した。触媒をケイ素土を使用する過により回収し、そしてろ液をストリッピングして標題生成物を油として得た、19.3g。¹H-NMR(CDCl₃, 90MHz) δ(ppm): 1.21(s, 9H)、5.96(s, 2H)、10.31(s, 1H)。

調製8

ビバロイルオキシメチルオキサロクロライド

前の調製の標題生成物(19.2g、0.094モル)を20mlのベンゼン中に溶解し、そして100mlのベンゼン中のオキサリクロライド(47.7g、33ml、0.376モル)に20

分けて少しずつ添加した。30分後、この混合物をストリッピングし、そして残留物(19.2 g)を蒸留すると、標題生成物が得られた、16.4 g; 沸点83化合物/0.4 mm。

調製 9

ビバロイルオキシメチルオキサロフルオリド [ビバロイルオキシメチルオキサリルフルオリド]
 $(\text{CH}_3)_3\text{C}(\text{CO})\text{OCH}_2\text{O}(\text{CO})\text{COF}$

カリウムフルオロスルフィネート(80%の KSO_3F 、2.40 g、1.92 g補正した、0.016モル)をオキサリルクロライド(3.50 g、0.016モル)に添加し、そして混合物を油浴中で60℃に徐々に加温し、その時点で激しいガスが発生し始めた。浴を除去した。反応がいったん終ったとき、油浴を交換し、混合物を80℃に加温し、15分間保持し、60℃に冷却し、そして浴から60℃で蒸留すると、標題生成物が得られた、1.19 g; 沸点52-54℃/0.4 mm; -50℃で貯蔵すると固化し、周囲温度で溶融する。 ^{13}C -NMR: 176.6、152.6

-79-

洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして溶媒を真空蒸発すると、303 g(63%)の所望化合物が得られた; $[\alpha]_D = -73.55^\circ$ ($c = 0.6$ 、酢酸エチル中); 融点185℃。

調製 11

(S)-2-ブロモ-1,4-ブタンジオール

火炎乾燥したガラス装置を使用して、303.14 g(1.54モル)の(S)-2-ブロモコハク酸を3.2リットルの無水テトラヒドロフラン(THF)中に溶解し、そしてこの混合物を-20℃に冷却した。これに438 mlのテトラヒドロフラン中の350.78 gのボラン-メチルサルファイド錯体(4.62モル)の溶液を90分かけて滴々添加した。この混合物を18℃にゆっくり加温しながら攪拌し、次いで反応混合物をは水素ガスを発生し、発熱性となった。この混合物をドライアイス/アセトン中で冷却し、その間窒素を混合物の上に通した。15分後、冷却浴を除去し、反応混合物を周囲温度に加温させ、そして窒素の掃引を60時間維持した。1リットルの

および151.5、148.1および140.2、81.7、38.8および26.6、オキサレートカルボニル基の分裂89 Hzおよび252.6 Hz。

調製 10

(S)-2-ブロモコハク酸

窒素下に2.1リットルの6N硫酸中の1.000 g(9.72モル)の硫化ナトリウムの溶液に、323.1 g(2.43モル)のL-アスパラギン酸を添加し、そして生ずる溶液を5℃に冷却した。これに201.4 g(2.92モル)のそして硝酸ナトリウムを、温度を10℃以下に維持しながら、1.5時間かけて少しずつ添加した。添加が完了した後、1リットルの蒸留水を添加し、次いで73.07 g(1.22モル)の尿素を添加した。生ずる混合物を分液漏斗に注入し、そして2.5リットルのエチルエーテルで抽出した。水性層に500 gの塩化ナトリウムを添加し、そしてこの混合物をエーテル(3×1.25リットル)で3回抽出した。一緒にしたエーテル層をブラインで

-80-

メタノールをゆっくり添加し、窒素の掃引を30分間維持し、次いで溶媒を蒸発させた。残留物を1リットルのメタノール中に取り、そして溶媒を再び蒸発させた。これを2回反復して282.41 g(100%)の所望ジオールを得た。

調製 12

(S)-(2-メタンスルホニルオキシエチル)オキシラン

A、乾燥したガラス装置を使用し、窒素下に、20 g(0.118モル)の(S)-2-ブロモ-1,4-ブタンジオールを400 mlの乾燥塩化メチレン中に溶解し、そして69.41 g(0.213モル)の炭酸セシウムを添加した。この混合物を室温で40時間攪拌し、次いでろ過し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。一緒にしたろ液および洗浄液を下の部Bにおいて直接使用した。必要なとき、溶媒をストリッピングして中間体の(R)-(2-ヒドロキシエチル)オキシランを事実上定量的収率で得た。

B、火炎乾燥したフラスコ内に窒素下に、部A

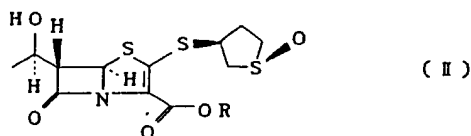
次いでこれを -25°C に冷却した。トリエチルアミン(21.55g、0.213モル)を添加し、次いで20.34g(0.178モル)の塩化メタンスルホニルを、 -20°C 以下に維持しながら、ゆっくり添加した。生ずる混合物を1.5時間かけて室温に加熱し、 $1 \times 50\text{ ml}$ の $\text{pH} 4$ の緩衝液で抽出し、そしてこの緩衝液を $3 \times 50\text{ ml}$ の CH_2Cl_2 で逆抽出した。有機層をもとの有機層と一緒にし、 $1 \times 50\text{ ml}$ の飽和 NaCl で抽出し、このブラインを $3 \times 50\text{ ml}$ の CH_2Cl_2 で逆抽出し、有機層をもとの有機層と一緒にし、そしてこれをストリッピングすると、標題生成物が実質的に定量的収率で得られた； $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +34.7^{\circ}$ ($c = 0.1$ 、 CHCl_3 中)； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm)：1.76–1.85 (1H、m、CH)、2.02–2.11 (1H、m、CH)、2.50–2.52 (1H、m、CHO)、2.77–2.80 (1H、m、CHO)、2.98–3.04 (1H、m、CHO)、2.99

—83—

105g (97%)の標題生成物がワックス状白色固体として得られた； $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -34.49^{\circ}$ ($c = 5$ 、 CHCl_3 中)。

本発明の主な特徴および態様は以下の通りである。

1、絶対立体化学式



式中、

Rは水素または生理学的条件下に加水分解可能なエステルを形成する基である、を有するベンゼンまたは、Rが水素であるとき、その製薬学的に許容されうる陽イオンの塩。

2、Rは水素またはピペロイルオキシメチルである上記第1項記載の化合物。

3、絶対立体化学式

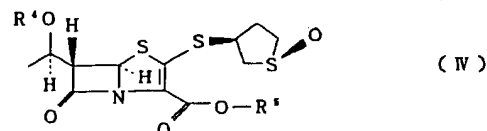
CH_3O 。

例製13

(S)-2-プロモ-1,4-ジ(メタンスルホニルオキシ)ブタン

1.5リットルの塩化メチレン中の70g(0.414モル)の(S)-2-プロモ-1,4-ブタンジオールの溶液を水中で冷却し、そして173ml(1.24モル)のトリエチルアミン(水酸化カリウムで乾燥した)を添加して透明溶液とした。これに、 $5 \sim 15^{\circ}\text{C}$ において80分かけて、96ml(1.24モル)の塩化メタンスルホニルを添加した。次いで、この混合物を室温において2.5時間攪拌し、 $2 \times 750\text{ ml}$ の水および $1 \times 750\text{ ml}$ のブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、そして溶媒を蒸発させると、琥珀色の油が得られ、これを $140\text{ mm} \times 25\text{ cm}$ のシリカゲルのカラムのクロマトグラフィーによって精製し、9:1のクロロホルム：酢酸エチルで溶離した。生成物の分画を一緒にし、溶媒を蒸発させると、

—84—



式中、

R'は水素または普通のシリルヒドロキシ保護基であり、

R'は水素、

$-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2$ または

X

$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$
|
O

であり、そして

Xは水素または塩素であり、

ただしR'が水素であるとき、R'は $-\text{CH}_3$

$-\text{CX}=\text{CH}_2$ である、

を有する化合物または、Rが水素であるとき、その塩。

4、R'は水素またはジメチル(t-ブチル)

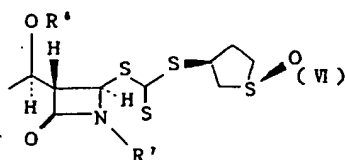
シリルであり、R'は $-\text{CH}_2-\text{CX}=\text{CH}_2$ であ

—85—

—86—

り、そしてXはクロロである上記第3項記載の化合物。

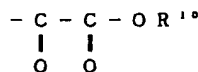
5、絶対立体化学式



式中、

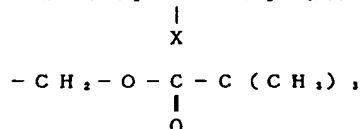
R¹は普通のシリルヒドロキシ保護基であり、

R'は水素または



であり、

R¹⁰は $-CH_2-C(=O)-CH_3$ または



であり、そして

Xは水素またはクロロである、

-87-

式中、

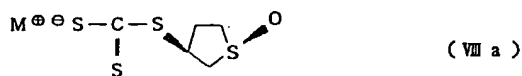
R¹は(C₁-C₃)アルキル、フェニルま

たはp-トリルであり、そしてnは0または

1である、

を有する化合物。

9、絶対立体化学式

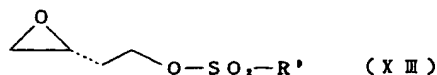


式中、

M⁺はアルカリ金属の陽イオンである、

の化合物を調製する方法であって、工程：

(a) 絶対立体化学式



式中、

R¹は(C₁-C₃)アルキル、フェニルま

たはp-トリルである、

のエポキシドを、反応に対して不活性の溶媒中で、

を有する化合物。

6、R¹はジメチル(tert-ブチル)シリルであり、そしてR'は水素または $-CH_2-CCl=CH_2$ である上記第5項記載の化合物。

7、絶対立体化学式



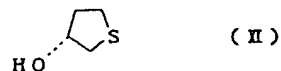
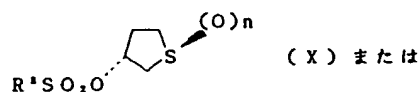
式中、

YはCH₃CO、M⁺またはM⁺S-C-S

-であり、そしてM⁺はアルカリ金属の陽イオンである、

を有する化合物。

8、絶対立体化学式



-88-

アルカリ金属硫化物を作用させることによって転化して、絶対立体化学式



の化合物を生成し、

(b) 式(XI)の化合物を反応に対して不活性の溶媒中で普通にスルホニル化して、絶対立体化学式



式中、

R¹は(C₁-C₃)アルキル、フェニルま

たはトリルである、

の化合物を生成し、

(c) 式(Xa)の化合物を反応に対して不活性の溶媒中で普通に酸化して、絶対立体化学式



の化合物を生成し、

(d) 式(Xb)の化合物中の R^1-SO_2-O を、反応に対して不活性の溶媒中において、アルカリ金属チオアセテートで普通に親核的に置換して、絶対立体化学式



の化合物を生成し、そして

(e) 式(VIIIb)の化合物を、反応に対して不活性の溶媒中で CS_2 およびアルカリ金属アルコキシドを作用させることによって、式(VIIIa)の前記化合物を生成する、を含んでなることを特徴とする前記方法。

10、絶対立体化学式

-91-

の塩化スルホンと、第三アミンの存在下に反応に対して不活性の溶媒中で、反応させて、式(XIII)の前記化合物を生成する、を含んでなることを特徴とする前記方法。

特許出願人 ファイザー・インコーポレーテッド

代理人 弁理士 小田島 平吉

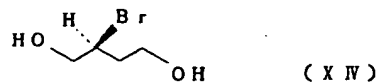


式中、

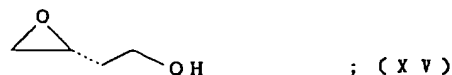
R^1 は (C_1-C_3) アルキル、フェニルまたはp-トリルである、

の化合物を調製する改良された方法であって、工程：

(a) 絶対立体化学式

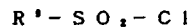


の化合物を、反応に対して不活性な溶媒中で、 CS_2CO_3 と反応させて、絶対立体化学式



の化合物を生成し、そして

(b) 式(XV)の化合物を、式



-92-